

ADENOSINE-5-CARBOXYLIC ACID AMIDES**Publication number:** GB1386656 (A)**Publication date:** 1975-03-12**Inventor(s):****Applicant(s):** ABBOTT LAB**Classification:****- International:** **C07H19/06; C07H19/00;** (IPC1-7): C07D473/34; A61K31/52; C07D233/00; C07D239/00; C07D473/34**- European:** C07H19/06E**Application number:** GB19720008446 19720223**Priority number(s):** US19710125893 19710318**Also published as:**

FR2130364 (A5)

AU466714 (B2)

AU3934672 (A)

PH9469 (A)

DE2213180 (A1)

ZA7201222 (A)

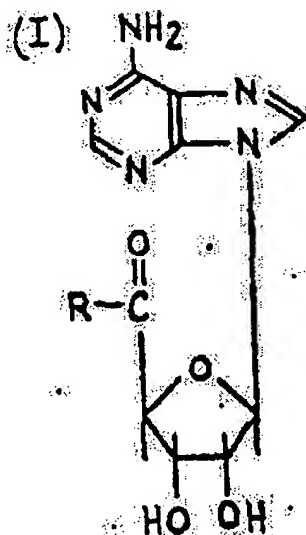
SE405363 (B)

CH551446 (A)

<< less

Abstract of GB 1386656 (A)

1386656 Adenosine-5<SP>1</SP>-carboxylic acid amides ABBOT LABORATORIES 23 Feb 1972 [18 March 1971] 8446/72 Heading C2C Novel compounds of general Formula I in which R is NHR¹ or NR¹R² and R¹ and R² are selected from C 1-6 haloalkyl, C 3-6 hydroxyalkyl (C 3-7 cycloalkyl) C 1-6 alkyl, C 2-6 haloalkenyl, C 2-6 alkynyl, C 2-6 haloalkynyl or alkoxyalkyl with up to 6 C atoms are prepared by converting adenosine-5<SP>1</SP>-carboxylic acid (prepared from 2<SP>1</SP>, 3<SP>1</SP>-isopropylidene adenosine) to the corresponding acid chloride by using thionyl chloride and reacting the acid chloride with ammonia or an appropriately substituted alkylamine. Compounds referred to are those in which the amide group is N-cyclopropylmethyl amido, N-propargylamido, N-ethoxyethylamido, N,N-dicyclopropylmethylamido and N,N-dichloromethylamido. Compounds of Formula I are anti-hypertensive and anti-anginal agents and form with a carrier a pharmaceutical composition which may be administered orally or parenterally. Reference has been directed by the Comptroller to Specification 1,295,228.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

51

Int. Cl.:

C 07 d, 51/54

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 7/10

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2213180

Aktenzeichen: P 22 13 180.2-44

Anmeldetag: 17. März 1972

Offenlegungstag: 28. September 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 18. März 1971

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 125893

54

Bezeichnung: Adenosin-5'-carbonsäure-amide

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Abbott Laboratories, North Chicago, Ill. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.;
Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;
Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Stein, Herman Hal, Skokie, Ill. (V. St. A.);
Prasad, Raj Nandan, Quebec (Kanada)

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2213180

2213180

17. März 1972

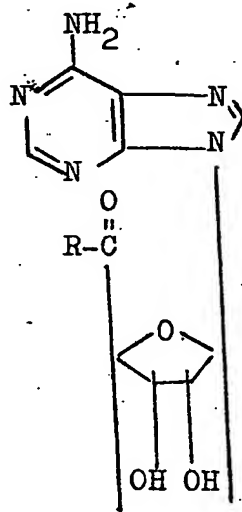
2783

Patentanwälte
Dr. Ing. Walter Abitz
Dr. Dieter F. Morf
Dr. Hans-A. Brauns
8 München 86, Pienzenauerstr. 28

ABBOTT LABORATORIES
North Chicago, Ill. 60064, V.St.A.

Adenosin-5'-carbonsäure-amide

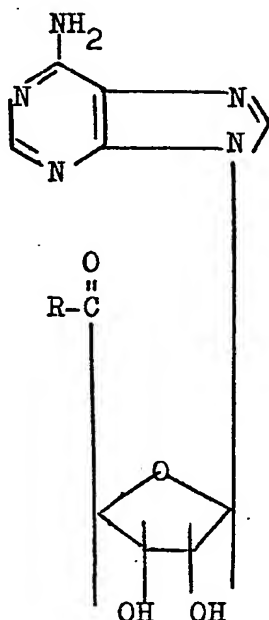
Offenbart wird eine neuartige Reihe von Adenosin-Derivaten,
die durch die Formel



dargestellt werden, in der bedeuten: $R\text{NH}_2$, NHR^1 oder NR^1R^2 und R^1 und R^2 Niedrigalkyl, Niedrighalogenalkyl, Niedrighydroxyalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-niedrigalkyl}$, Niedrigalkenyl, Niedrighalogenalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrighalogenalkinyl oder Alkoxyniedrigalkyl. Die Verbindungen sind bei der Behandlung von Kreislaufstörungen und insbesondere als blutdrucksenkende Mittel und Anti-Anginamittel nützlich.

Die vorliegende Erfindung betrifft Adenosin-Derivate und insbesondere Adenosin-5'-carbonsäure-amide.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden durch die Formel



dargestellt, in der bedeuten: $R\text{NH}_2$, NHR^1 oder NR^1R^2 und R^1 und R^2 Niedrigalkyl, Niedrighalogenalkyl, Niedrighydroxyalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylniedrigalkyl}$, Niedrigalkenyl, Niedrighalogenalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrighalogenalkinyl oder Alkoxyniedrigalkyl. Die Verbin-

dungen sind bei der Behandlung von Kreislaufstörungen und insbesondere als blutdrucksenkende Mittel und Anti-Angina-mittel nützlich.

Der Ausdruck "Niedrigalkyl" bezieht sich im hier verwendeten Sinne auf gerad- und verzweigt-kettige C_1 - C_6 -Alkylgruppen, einschliesslich Methyl, Äthyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, iso-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl und dgl.

Der Ausdruck "Niedrigalkenyl" bezieht sich auf Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Vinyl, Allyl, Methallyl, 1-Pentenyl und dgl.

Der Ausdruck "Niedrigalkinyl" bezieht sich auf C_2 - C_6 -Alkinylgruppen, einschliesslich Äthinyl, Propargyl, 2-Butinyl, 1-Pentinyl und 2-Hexinyl.

Der Ausdruck "Halogen" umfasst Chlor, Fluor, Brom und Jod.

" C_3 - C_7 -Cycloalkyl" umfasst Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Der Ausdruck " C_3 - C_7 -Cycloalkylniedrigalkyl" bezieht sich auf solche Gruppen, wie Cyclopropylmethyl und dgl.

Der Ausdruck "Alkoxyniedrigalkyl" bezieht sich auf Alkoxyalkylgruppen mit nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen, wie Methoxymethyl, Methoxyäthyl, Äthoxyäthyl, Propoxypropyl, Propoxyäthyl und dgl.

Die erfindungsgemäss bevorzugten Verbindungen sind diejenigen, bei denen R für NH_2 oder NHR^1 steht, wobei R^1 Methyl oder Äthyl bedeutet.

Zu repräsentativen Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören: Adenosin-5'-carboxamid; Adenosin-5'-(N-methyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-iso-propyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-äthyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-n-propyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-iso-butyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-n-butyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-n-pentyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-iso-pentyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N,N-dimethyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N,N-diäthyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N,N-diisopropyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-methyl-N-äthyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-cyclobutyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-cyclopropylmethyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-propargyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-allyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N-äthoxyäthyl)-carboxamid; Adenosin-5'-(N,N-dicyclopropylmethyl)-carboxamid und Adenosin-5'-(N,N-dichlormethyl)-carboxamid.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind als blutdrucksenkende Mittel nützlich, wenn sie hypertonischen Patienten in Dosierungen von täglich 0,05 bis 25 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Die Verbindungen sind auch bei der Überwachung und Behandlung von Angina pectoris nützlich, wenn sie Patienten, die an solchen Anfällen leiden oder dazu neigen, in Dosierungen von täglich 0,05 bis 25 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. In beiden Fällen ist es bevorzugt, die Verbindungen oral zu verabreichen, jedoch können die Verbindungen auch auf intravenösem Wege verabreicht werden. Die Verbindungen können in einzelnen Dosen gegeben werden; vorzugsweise jedoch werden sie in unterteilten Dosen, z. B. fünfmal täglich, verabreicht.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können dadurch hergestellt werden, dass Adenosin-5'-carbonsäure (hergestellt aus 2',3'-Isopropyliden-adenosin gemäss der von Harmon et al, in Chem. Ind. 1969, S. 1141 beschriebenen Methode) durch Umsetzung mit Thionylchlorid in das entsprechende

Säurechlorid umgewandelt wird und dann das Säurechlorid mit Ammoniak oder einem in geeigneter Weise substituierten Alkylamin, wie Methylamin, Dimethylamin und dgl., umgesetzt wird. Für den Fachmann liegt es auf der Hand, dass andere bekannte Arbeitsweisen ebenfalls zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen herangezogen werden können.

Die 2',3'-Hydroxylgruppen der Ausgangssäure können vorübergehend durch die Schutzgruppen, welche in der Zucker-Chemie üblich sind, blockiert werden. Die schützenden Gruppen können Acylgruppen, vorzugsweise Acetyl- oder Benzoylgruppen, oder Ketale, wie die 2',3'-Isopropyliden-Verbindungen, sein, die nach zum bekannten Stand der Technik gehörenden Verfahren, vorzugsweise nach der Umwandlung des Säurechlorids in das Amid, in die 2',3'-Dihydroxy-Verbindungen zurückverwandelt werden können. Das 2',3'-Isopropyliden-adenosin-Ausgangsmaterial ist von der Firma Fansteel Corporation, North Chicago, Illinois, im Handel erhältlich, und seine Herstellung ist bekannt.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung weiter.

B e i s p i e l 1

2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-carbonsäure-chlorid

12,8 g 2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-carbonsäure (hergestellt gemäss dem von R. E. Harmon, et al in Chem. Ind. London, No. 33, (1969) S. 1141 beschriebenen Verfahren) wurden zu einem Überschuss von Thionylchlorid (70 ml) bei 0° C gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 0° C gerührt und dann liess man die Temperatur für eine weitere Stunde auf Raumtemperatur ansteigen. Die klare Lösung wurde in einem dünnen Strom auf ein grosses Volumen von gut gerührtem, trockenem Äther gegossen. Der gelbe Niederschlag

von 2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-carbonsäure-chlorid (Fp 190 bis 195° C unter Zersetzung) wurde filtriert und mit einem Überschuss von trockenem Äther gewaschen. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung direkt für die Herstellung der Amide verwendet.

Beispiel 2

Adenosin-5'-carboxamid

Ein Gemisch von 6,8 g 2',3'-Isopropylidenadenosin-5'-carbonsäure-chlorid und 50 ml flüssigem, wässrigem Ammoniak wurde 2 Stunden lang bei -60° bis -50° C gerührt. Am Ende dieses Zeitraums liess man das Ammoniak bei Raumtemperatur abdampfen. Der Rückstand wurde mit kalter, wässriger Natriumbicarbonatlösung (1n) verrieben. Der sich ergebende, unlösliche Feststoff wurde filtriert, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 3,5 g (55 %) rohes 2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-carboxamid (Fp 220 bis 222° C). Das Amid wurde dann mit 100 ml 1n-Chlorwasserstoffsäure vermischt und 45 Minuten lang bei einer Temperatur zwischen 60° bis 70° C gehalten. Die saure Lösung wurde dann abgekühlt und mit Natriumbicarbonat neutralisiert und das Gemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal aus absolutem Äthanol umkristallisiert und lieferte 1 g reines Adenosin-5'-carboxamid (Fp 245 bis 247°; $[\alpha]_D^{27} -29^\circ \pm 0,9^\circ$; c 1,08 in 1n HCl). Eine Elementaranalyse und Kernmagnetresonanz-Werte bestätigten die Identität der Verbindung.

Beispiel 3

Adenosin-5'-(N-methyl)-carboxamid

2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-[N-methylcarboxamid] (Fp 264 bis 265°) wurde gemäss dem Verfahren des Beispiels 2

aus 2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-carbonsäure-chlorid und einem Überschuss von trockenem, flüssigem Methylamin bei -20° bis -10° C hergestellt. Die 2',3'-Isopropylidengruppe wurde durch 45minütige Anwendung von 1n-HCl bei 60° C abgespalten. Es ergab sich Adenosin-5'-(N-methyl)-carboxamid in 44%iger Ausbeute (Fp 240 bis 241° ; $[\alpha]_D^{27} -23^{\circ} \pm 0,6^{\circ}$; c 3,2 in 1n-HCl). Eine Elementaranalyse und Kernmagnetresonanz-Werte bestätigten die Identität der Verbindung.

B e i s p i e l 4

Adenosin-5'-(N,N-dimethyl)-carboxamid

13,5 g 2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-carbonsäure-chlorid wurden mit überschüssigem, trockenem Dimethylamin bei -10° bis 0° C gerührt. Man liess die klare Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen. In etwa 3 Stunden war das nicht-umgesetzte Dimethylamin abgedampft. Der Rückstand wurde mit Äther gewaschen und in der Mindestmenge kalter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (1n) gelöst. Die so erhaltene, basische, wässrige Lösung wurde fünfmal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Auszug wurde getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem amorphen Feststoff eingedampft. Dieser Feststoff wurde in verdünnter Essigsäure gelöst, zur Entfernung einer kleinen Menge unlöslichen Materials filtriert, und das Filtrat wurde viermal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Extrakt wurde getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhielt 6,0 g (43 %) 2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-(N,N-dimethyl)-carboxamid. Das rohe Amid (Fp 106 bis 110°C) wurde in 100 ml 1n-HCl gelöst und 45 Minuten lang bei 60 bis 70° C gehalten. Die Lösung wurde dann abgekühlt, mit NaHCO_3 basisch gemacht und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand ergab nach dreimaligem Umkristallisieren aus

absolutem Äthanol 3,0 g (23 %) Adenosin-5'-(N,N-dimethyl)-carboxamid als ein Monohydrat (Fp 190 bis 191°; $[\alpha]_D^{27} - 17^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$; c 3 in 1n-HCl). Eine Elementaranalyse und Kernmagnetresonanz-Werte bestätigten die Identität der Verbindung.

Andere erfindungsgemässe Verbindungen können gemäss den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden, indem anstelle des Ausgangsmaterials das in geeigneter Weise substituierte Amin verwendet wird. So kann beispielsweise Adenosin-5'-(N-cyclopropylmethyl)-carboxamid hergestellt werden, indem das Methylamin des Beispiels 3 durch Cyclopropylmethylamin ersetzt wird.

B e i s p i e l 5

Adenosin-5'-(N-äthyl)-carboxamid

Frisch hergestelltes 2',3'-Isopropyliden-adenosin-5'-carbonsäure-chlorid (hergestellt aus 6,4 g 2',3'-Isopropyliden-5'-carbonsäure) wurde mit überschüssigem, trockenem, flüssigem Äthylamin bei -50° bis -35° C gerührt. Die klare, orangerote Lösung liess man sich auf Raumtemperatur erwärmen und hielt sie 15 Stunden lang bei dieser Temperatur. Zu Ende dieses Zeitraums war der Äthylamin-Überschuss abgedampft. Der Rückstand wurde mit kalter, wässriger NaHCO₃-Lösung verrieben. Der weisse Niederschlag wurde abfiltriert und mit einer kleinen Menge kalten Wassers gewaschen. Man erhielt 3,1 g (44,5 %) rohes 2',3'-Isopropyliden-5'-(N-äthyl)-carboxamid (Fp 225 bis 227°; R_f: 0,72 (Silica-gel) System:n-BuOH:H₂O:NH₄OH (86:14:5)). Das oben genannte Amid wurde mit 80 ml 1n-HCl gemischt und 45 Minuten lang bei 65° C gehalten. Die saure Lösung wurde dann abgekühlt und mit NaHCO₃ basisch gemacht. Das Gemisch wurde dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal aus absolutem Äthanol und schliesslich aus Wasser

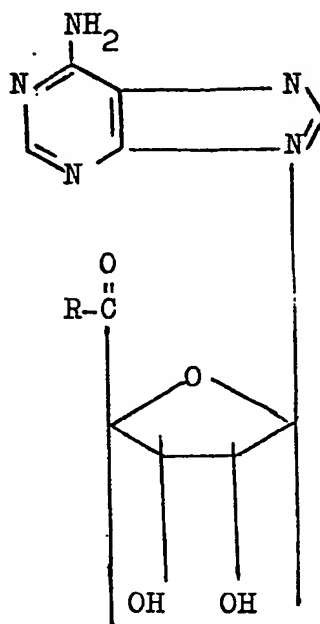
umkristallisiert. Das weisse, kristalline Produkt wurde im Vakuum 2 Tage lang über P_2O_5 bei 70 bis 78° C getrocknet. Man erhielt 0,9 g (32 %) Adenosin-5'- γ -(N-äthyl)-carboxamid⁷, das bei 136 bis 172° C langsam schmolz und bei 148 bis 150° C wieder erstarrte und schliesslich bei 246 bis 247° C (scharfer Schmelzpunkt) schmolz ($[\alpha]_D^{26}$ -163; c 0,92 in 1n HCl; R_f : 0,51 (Silicagel); System: n-BuOH:H₂O: NH₄OH (86:14:05); Kernmagnetresonanz (deuteriertes DMSO)-Maxima (in Teilen je Million) bei 5,6 (2'-OH, 3'-OH), 7,4 (6C-NH₂); 8,8 (CONH); 3,2 (CH₂CH₃). Eine Elementaranalyse und Kernmagnetresonanz-Werte bestätigten die Identität der Verbindung.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in verschiedenen, pharmazeutisch-annehmbaren Dosierungsformen, wie Tabletten, Kapseln, Pillen und dgl., für eine unmittelbare oder verzögerte Freisetzung angesetzt werden, indem die aktive Verbindung mit geeigneten pharmazeutisch-annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln gemäss zum bekannten Stand der Technik gehörenden Verfahren vereinigt wird. Derartige Dosierungsformen können üblicherweise Träger, Bindemittel, Füllstoffe, Geschmacksstoffe und Süsstoffe und andere therapeutisch inerte Bestandteile, die für die Herstellung des gewünschten Präparates notwendig sind, enthalten.

Zu Präparaten für die parenterale Verabreichung gehören sterile, wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, die in der Technik bekannt sind.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der Formel



in der bedeuten: R NH_2 , NHR^1 oder NR^1R^2 und R^1 und R^2 Niedrigalkyl, Niedrighalogenalkyl, Niedrighydroxyalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkylniedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrighalogenalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrighalogenalkinyl oder Alkoxyniedrigalkyl.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 Niedrigalkyl bedeuten.
3. Adenosin-5'-carboxamid gemäss Anspruch 1.
4. Adenosin-5'- \lceil (N-methyl)-carboxamid \rfloor gemäss Anspruch 1.
5. Adenosin-5'- \lceil (N,N-dimethyl)-carboxamid \rfloor gemäss Anspruch 1.

6. Adenosin-5'-(N-äthyl)-carboxamid gemäss Anspruch 1.
 7. Arzneimittel zur Behandlung von Kreislaufstörungen, insbesondere blutdrucksenkendes und Anti-Anginamittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäss Anspruch 1.
- - - - -